

病院・西井研治)では里庄町で研究を開始、2011年度は新潟県(担当:新潟県立がんセンター新潟病院・田中洋史)では新潟市西蒲区、鹿児島県(担当:鹿児島大学・佐藤雅美、鹿児島県民総合保健センター・桶谷 薫)では指宿市で研究を開始した。2012年度はさらに石川県、鹿児島県、岡山県、宮城県(担当:宮城県立がんセンター・高橋里美、東北大学・遠藤千顕、桜田晃)、福井県(担当:福井県済生会病院・小林弘明)で合わせて新たに10地区での開始が決定しており、ほかにこれまで未実施の県も含めた数市町村で開始に向けて準備中である。

実際の研究における説明会と検診の当日の流れは、Fig. 3およびFig. 4に示すようなものが標準的だが、説明会と別の日に検診を行う場合や、

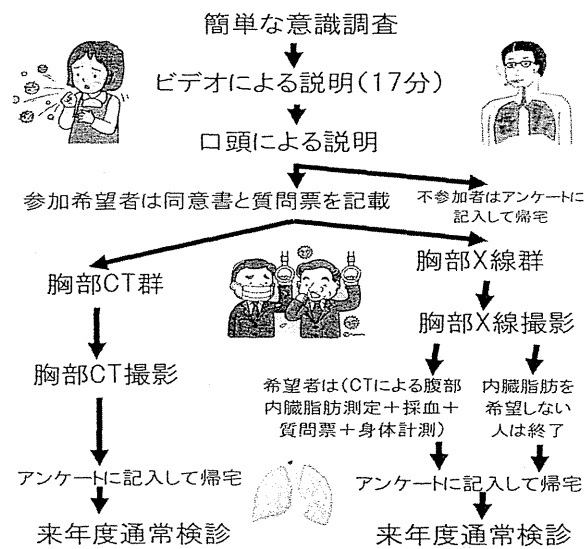


Fig. 3 標準的なパターンでの当日の流れ

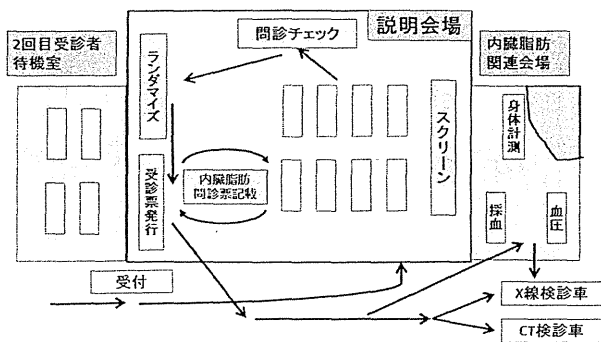


Fig. 4 当日の配置の例

X線群に内臓脂肪コホート調査を行わない場合などもあり、地域の実情に応じて改変して行っている。

これまでの結果の概略

2011年度までに実施した結果を概括すると、4市町で合わせて1,547名に勧誘文書を郵送し、440名(28%)が説明会参加を希望し、実際に説明会に参加したものが412名(全体の27%、参加希望者の94%)、研究に参加したものが396名(全体の26%、説明会参加希望者の90%、説明会参加者の96%)となった。

説明会参加者を対象に、事前勧誘・説明書および説明会の理解度調査を実施した。解析は現在行っているところであるが、最初の2市町(羽咋市・里庄町)の結果では、事前の勧誘・説明書の内容はおおむね80~90%の参加者が理解できていたが、説明会の後にはほぼ100%まで上昇することが判明した(Fig. 5)。研究目的・研究期間・研究方法・検診の不利益・精密検査の不利益・検診の限界・研究に参加するための費用・事後調査・同意の撤回・結果の公表の10項目にわけて内容の理解度を調査すると、「検診の不利益」と「精密検査の不利益」の項目の理解度がやや低く90~95%程度で、他の項目はほぼ100%であった。

研究参加者を対象に、主に検診受診に伴う

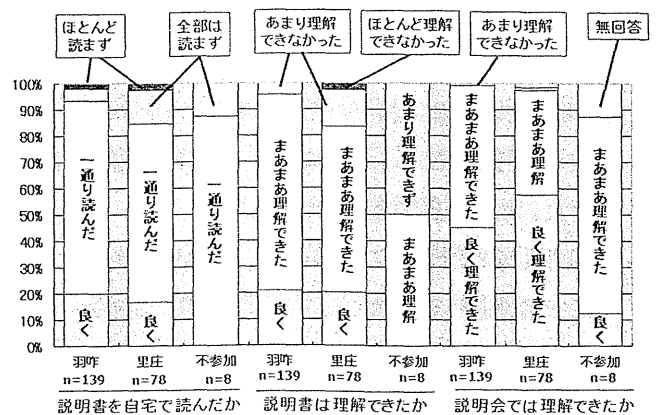


Fig. 5 研究全般の理解度

「不安感」の増大に関する不利益の有無を評価するためのQOL調査と、コンタミネーション(予定外の当該がんの検診、すなわち本研究での検診および現行検診以外の検診目的の検査)の調査のために年に1~2回の郵送による調査を行っている。初年度の石川県羽咋市でのコンタミネーションの暫定結果は10%以下と少ない水準であった。

考 察

本研究はまだ開始してわずかの期間しか経過していないため、解析できる内容は限られているが、それでも本研究の対象者の1/3~1/5、平均で28%が説明会参加を希望し、実際に研究に参加した者は説明会に参加した者の9割、対象者全体の26%と高率であることが判明した。同様の肺がん検診に関する無作為化比較試験の応諾率と比較すると、PLCO研究では0.3~7.2%^[12]、ITALUNG研究では4.5%^[10]と報告されており、本研究の応諾率はきわめて高い。その理由としては、前回の現行肺がん検診受診者に勧誘を行ったことにより、肺がん検診に興味のある集団を対象としたこと、喫煙歴が判明しているため勧誘対象を絞り込めたことなどのほかに、対照群に内臓脂肪測定オプションを付けたために対象者の興味を得やすくなったことも大きな要因と考えられる。また、説明会参加者の9割が実際に研究に参加しているが、このことは、①説明会参加後に「不参加」と決断する参加者が少ない、②説明会参加後に「不適格」になる参加者が少ない、ということが言え、今回作成・配布している勧誘・説明書は、①研究内容の適切な伝達、②不適格例の排除、の両面において有効に機能していると考えられた。

対象者の約1/4が研究に参加する、ということ、かなり効率よく研究を進めることが可能、ということでもある。しかしながら、実際には各市町村が特定健診や介護保険で忙殺されているた

め、自治体の協力を得られるかどうか最も重要なポイントになっており、今後も継続的な働きかけが必要となっている。このような研究に関する、もう1レベル高い国の支援があれば実現可能性は高くなるが、当面は研究者の地道な努力で地区を増やしていくしかない可能性が高い。本研究は35,000人の参加が最終的な目標であるが、第1段階の目標としては3,000人程度と考えており(欧米のいくつかの小規模RCTではその規模である)、そこまでは数年以内に到達できると考えている。

本研究の一部は、厚労省科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)および文部科学省科学研究費による補助金をもとに行われた。

本研究: JECS Study (the Japanese randomized trial for evaluating the efficacy of low-dose thoracic CT screening for lung cancer) に参加しているメンバーは以下の通りである。

Headquarters: 佐川元保(主任研究者)、祖父江友孝、江口研二、中山富雄、西井研治、佐藤雅美、小林 健、田中洋史、高橋里美、鈴木隆一郎、佐藤俊哉、林 朝茂、斎藤 博、濱島ちさと、市川勝弘、桶谷 薫、細井 牧、佐藤恭子、柿沼龍太郎、三澤 潤、小林弘明、田中 良、河村和子(事務局)、松島佳乃子(事務局)、山口麗(事務局)

Miyagi Center: 高橋里美、遠藤千頭、桜田 晃、近藤 丘、菅野 通

Niigata Center: 田中洋史、細井 牧、樋浦 徹、横山 晶、栗田雄三

Ishikawa Center: 佐川元保、小林 健、田中良、佐久間勉、木部佳紀、西田耕造、水上 悟、池田一浩、松永哲夫、宮崎一弘、眞田睦博、薄田勝男、町田雄一郎、上野正克、本野 望

Fukui Center: 小林弘明、大森淳子

Okayama Center : 西井研治、沼田健之、柴山卓夫、中田 茂

Kagoshima Center : 佐藤雅美、桶谷 薫、中山博史、鐘撞一郎

文 献

- [1] Sone S, Nakayama T, Honda T, et al: Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2007; 58: 329-341.
- [2] International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Eng J Med* 2006; 355: 1763-1771.
- [3] 佐川元保、薄田勝男、佐久間勉 : がん検診の有効性評価の考え方 : P S A 検診の有効性を証明するためには何が必要か? 臨泌2010; 64: 881-888.
- [4] 「神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会報告書」について : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0814-2.html> (2012年8月28日アクセス)
- [5] 佐川元保、祖父江友孝、江口研二、他 : 肺がんCT検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画. CT検診 : 2009. 16: 102-107.
- [6] 佐川元保、田中 良、水上 悟、他. 肺がんCT検診ランダム化比較試験のパイロットスタディにおける参加勧奨と研究応諾率. 金医大誌 2011; 36: 25-32.
- [7] Sagawa M, Tanaka M, Kobayashi T, et al: The feasibility of performing a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lung cancer screening by thoracic CT in Japan. *J Jap Soc CT Screen* 2012; 18: 159-162.
- [8] The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Eng J Med* 2011; 365: 395-409.
- [9] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al: Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177-184.
- [10] Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al: Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64: 34-40.
- [11] Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al: A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180: 445-53.
- [12] Simpson NK, Johnson CC, Ogden SL, et al. Recruitment strategies in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: The first six years. *Controlled Clin Trials* 2000; 21: 356S-378S.

Present and future of a randomized controlled trial in Japan evaluating the efficacy of lung cancer screening using low-dose thoracic CT

Motoyasu Sagawa*1, Kenji Nishii, Tomotaka Sobue, Kenji Eguchi, Tomio Nakayama, Masami Sato
Takeshi Kobayashi, Hiroshi Tanaka, Satomi Takahashi, Tomoshige Hayashi, Takaichiro Suzuki, Toshiya Sato
Chisato Hamashima, Hiroshi Saito, Katsuhiko Ichikawa, Kaoru Oketani, Maki Hosoi, Kyoko Sato, Ryutaro Kakinuma
Jun Misawa, Makoto Tanaka, Chiaki Endo, Akira Sakurada, Takashi Kondo, Tohru Kanno, Tohru Hiura
Akira Yokoyama, Yuzo Kurita, Tsutomu Sakuma, Yoshinori Kibe, Kozo Nishida, Satoru Mizukami, Kazuhiro Ikeda
Tetsuo Matsunaga, Kazuhiro Miyazaki, Mutsuhiro Sanada, Katsuo Usuda, Yuichiro Machida, Masakatsu Ueno
Nozomu Motono, Takeyuki Numata, Takuo Shibayama, Shigeru Nakada, Hirofumi Nakayama
Ichiro Kanetsuki, Hiroaki Kobayashi, Junko Ohmori

The Study Group of the Japanese Randomized Trial for Evaluating
the Efficacy of Low-dose Thoracic CT Screening for Lung Cancer
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

Abstract

Background: A randomized controlled trial is now being conducted in Japan to evaluate the efficacy of lung cancer screening by low-dose thoracic computed tomography (CT) among people with a smoking history less than 30 pack-years.

Methods: Participants in the trial were recruited from residents, who were 50-64 years old with a smoking history less than 30 pack-years and underwent regular lung cancer screening using chest roentgenogram (CXP) in the previous year. The participants were randomly assigned into 2 groups (CT group and XP group), and low-dose thoracic CT was provided in the first and the sixth year for each participant assigned to the CT group, whereas CXP was provided in the first year for each participant assigned to the XP group, and all participants are encouraged to receive routine lung cancer screening using CXP annually for 10 years.

Results: As of March 2012, 1547 people from 4 municipalities in Japan were regarded as potential candidates and recruitment letters were sent to them. Of those candidates, 412 attended a meeting for explanation and recruitment to the study. Finally, 396 people (26 %) participated in the study.

Conclusion: The compliance of recruitment in the study was considerably high, in comparison to other similar trials.

Key words: Low-dose thoracic CT, Lung cancer screening, Efficacy, Randomized controlled trial
J Thorac CT Screen 2012; 19: 196-203

速報

The feasibility of performing a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lung cancer screening by thoracic CT in Japan

Motoyasu Sagawa^{*1}, Makoto Tanaka^{*1}, Takeshi Kobayashi^{*2}, Tomotaka Sobue^{*3}
 Kenji Nishii^{*4}, Tomio Nakayama^{*5}, Katsuo Usuda^{*1}, Hirokazu Aikawa^{*1}
 Yuichiro Machida^{*1}, Masakatsu Ueno^{*1}, Tsutomu Sakuma^{*1}

A large-scale randomized controlled trial was planned to evaluate the efficacy of lung cancer screening in both smokers and non-smokers by thoracic CT. The participants would be randomly assigned into two groups; the XP group would receive an annual chest x-ray, and the CT group would receive an annual thoracic CT (smokers) or 3 thoracic CT examinations and 7 chest x-rays (non-smokers) over a 10-year period. A pilot study was conducted in Hakui City to evaluate the feasibility of the trial. A recruitment letter for this trial was mailed to each eligible resident, explaining that the efficacy of thoracic CT screening had not been proven and possible unfavorable consequences, such as overdiagnosis, might occur. One hundred forty-six of 399 people who received the letter attended a meeting for further explanation, and 139 people participated in the trial. The participation rate was similar regardless of the age and gender. The compliance of recruitment was approximately one third, and the above trial is therefore considered to be feasible.

Key words: Thoracic CT screening, Lung cancer, Randomized controlled trial, Efficacy

J Thorac CT Screen 2012; 18: 159-162

Lung cancer screening using thoracic CT is regarded as a promising strategy to decrease the mortality of lung cancer;^[1, 2] but the efficacy has not been fully demonstrated.^[3, 4] Several randomized controlled trials (RCTs)

are being conducted in the US^[5] and Europe^[4, 6] to evaluate the efficacy of lung cancer CT screening, and one of those trials recently reported favorable results.^[5] However, the focus of all trials has been the efficacy in smokers. Adenocarcinomas have increased worldwide in non-smokers, and a powerful lung cancer screening modality for non-smokers is also desired. In 2009, we published a plan for an RCT to evaluate the efficacy of lung cancer CT screening for both smokers and non-smokers.^[7] In the present article, we report the results of a pilot study to establish the feasibility of the above RCT.

^{*1} Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan

E-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp

^{*2} Department of Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

^{*3} Center for Cancer Control and Information, National Cancer Center

^{*4} Department of Respiratory Medicine, Okayama Institute of Health and Prevention

^{*5} Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Methods

The design of the RCT was described elsewhere.^[7] Briefly, 1) participants were recruited from people who ranged from 50-64 years old and underwent regular lung cancer screening using chest x-ray (and sputum cytology for smokers over 30 pack-years); 2) the participants were randomly assigned into one of 2 groups, a CT group and an XP group; 3) the XP group would receive annual chest x-rays and the CT group would receive annual thoracic CT examinations (smokers over 30 pack-years) or 3 thoracic CT examinations and 7 chest x-rays (non-smokers and smokers under 30 pack-years) over a period of 10 years; 4) smokers over 30 pack-years in both groups would receive annual sputum cytology evaluations. The lung cancer incidence and mortality would be compared. The design of the trial was approved by the Institutional Review Board of the Kanazawa Medical University in 2009. The trial would require 50,000 people to prove the efficacy. The present study was conducted before such large-scale recruitment.

In this pilot study, a letter for recruitment to participate in the above trial was mailed to each citizen in Hakui City, Ishikawa Prefecture, Japan, who was 50-64 years old and had undergone regular lung cancer screening this

year. The letter explained the randomization, follow-up, possible benefit and harm including false-positive, radiation exposure and overdiagnosis. The letter also explained that participants in the XP group could also participate in another cohort study about visceral fat values using abdominal CT.

Several meetings were held for those who were interested in the trial for further explanation. Appropriate written informed consent was completed by each participant who chose to take part in the trial. The participants were randomized, and assigned examinations were performed to each participant

Thoracic CT findings were interpreted by two physicians, based upon the guidelines published by the Japanese Association of CT Screening. Pulmonary shadows of 3 mm and larger were recorded. Pulmonary shadows of 5 mm or larger were categorized as; 1) further examination was not required (NFE); 2) further examination was required due to suspicion of any diseases other than lung cancer (FE-NLC); 3) further examination was required due to suspicion of lung cancer (FE-LC).

Results

A letter for recruitment was mailed to each of 399 people who were 50-64 years old and

Table 1 The characteristics of the subjects in the CT and XP groups

		Candidates	Participants	CT Group	XP Group
Gender	Male	158	61 (39%)	31	30
	Female	241	78 (33%)	39	39
Age	50-54	53	18 (34%)	9	9
	55-59	85	25 (29%)	13	12
	60-64	261	96 (37%)	48	48
Pack-years	0-30	unknown	102	50	52
	> 30	unknown	37	20	17
Total		399	139 (35%)	70	69

underwent regular lung cancer screening. One hundred and fifty-one people wanted to attend one of the meetings for further explanation. Five of the 151 people did not attend the meeting, three were ineligible, and four did not want to participate in the trial after the meeting. Therefore, 139 of 399 people (35 %) who received the recruitment letter, which was 95 % of the 146 people who attended a meeting, participated in the trial.

Table 1 shows the characteristics of the candidates and participants. The participation rate was 29-39 % with no differences associated with age or gender. The results of randomization are also shown in Table 1. There was no significant difference between the two groups.

Forty-eight of the 70 people who underwent thoracic CT screening (68.6 %) had at least one abnormal pulmonary finding (nodular shadow: 22, scar: 20, emphysema: 3, infiltration: 2, calcification: 1). Three of the 48 subjects were categorized as FE-LC, two were FE-NLC, and the remaining 43 were NFE. All five people who were recommended to undergo further examination visited a hospital and are currently under examination or follow-up.

The results of the chest x-ray screening in the entire XP group were negative for suspicion of having lung cancer. The sputum cytology did not indicate of cancer in any of the 37 participants who were smokers.

Discussion

The results of the National Lung Screening Trial demonstrated the efficacy of thoracic CT screening in smokers.^[5] However, the efficacy in non-smokers is still completely unknown. This report presents the results of a pilot study

for a large RCT for both smokers and non-smokers.^[7]

The results of this pilot study indicated that approximately one third of the people who received the recruitment letter participated in the RCT. The compliance rate was very high in comparison to that in the PLCO or the ITALUNG trial (0.3-7.2 %).

There are several possible reasons why such high compliance was achieved. First of all, the source population was people who had attended this year's regular lung cancer screening using chest x-rays. They were more likely to be interested in lung cancer screening than the general population. Second, even if the participants were assigned to the XP group, they had the chance to participate in another cohort study about visceral fat values using abdominal CT, in which most Japanese people are also interested. Those might have affected the compliance rate.

One hundred thirty-nine of the 146 people who attended a meeting (95 %) participated in the RCT, which was very high. This indicated that the letter for recruitment was effective both for excluding ineligible subjects and for explaining the contents of the trial.

No conclusions could be drawn about the efficacy of lung cancer screening with thoracic CT because of the small sample size. However, the compliance for this pilot study was very high, and the above RCT appears to be feasible in Japan.

Acknowledgements

This study was conducted based upon a plan of an RCT made by The Japanese Study Group for Evaluating the Efficacy of Thoracic CT Screening (Dr. Tadao Kakizoe: Chair, Dr. Motoyasu Sagawa: Principle investigator, Dr.

Tomotaka Sobue, Dr. Kenji Nishii, Dr. Kenji Eguchi, Dr. Tomio Nakayama, Dr. Tomoshige Hayashi, Dr. Takeshi Kobayashi, Dr. Toshiya Sato, Dr. Masami Sato, Dr. Maki Hosoi, Dr. Katsuhiko Ichikawa, Dr. Chisato Hamashima, Dr. Hiroshi Saito, Dr. Takaichiro Suzuki, Mr. Jun Misawa, Dr. Ryutaro Kakinuma and Dr. Makoto Tanaka).

We are grateful to Ms. Kazuko Yamamoto, Ms. Yoshino Mukose, Ms. Masami Wada, Ms. Urara Yamaguchi and Ms. Kanoko Matsushima for their assistance. We are also grateful to Mr. Satoru Mizukami, Mr. Kozo Nishida, Mr. Yutaka Yamazaki, Mr. Shigeru Nakada, Dr. Yoshinori Kibe, Mr. Tetsuo Matsunaga and Mr. Kazuhiro Ikeda for their technical support.

This study was supported in part by the Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

References

[1] Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-5

- [2] International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Eng J Med* 2006; 355: 1763-71
- [3] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-65
- [4] Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59: 355-63
- [5] National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Eng J Med* June 29, 2011 (Epub ahead of print)
- [6] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177-84
- [7] Sagawa M, Sobue T, Eguchi E, et al. The study design of a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in Japan (in Japanese). *J Thorac CT Screen* 2009; 16: 102-7
- [8] Simpson NK, Johnson CC, Ogden SL, et al. Recruitment strategies in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: The first six years. *Controlled Clin Trials* 2000; 21: 356S-378S
- [9] Pegna AL, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64: 34-40

肺がんCT検診ランダム化比較試験のパイロットスタディにおける 参加勧奨と研究応諾率

佐川元保¹⁾, 田中良²⁾, 水上悟²⁾, 西田耕造²⁾,
西井研治³⁾, 薄田勝男²⁾, 相川広一¹⁾, 町田雄一郎¹⁾,
上野正克¹⁾, 佐久間勉¹⁾

要約：目的：低線量CTによる肺がん検診の死亡減少効果を評価するため無作為化比較試験が計画された。試験のデザインは、参加者を無作為に2群に分けて、対照群では現行検診を10年間、研究群では喫煙者では低線量CT検診+喀痰を10回、非喫煙者では低線量CT検診を3回、現行検診を7回行うというものである。この試験の実現可能性を検討するパイロット研究を行ったので、その参加勧奨と研究応諾率を中心に報告する。

方法：本年の肺がん検診を受診した羽咋市の50-64歳の国保加入者に対して、本試験の説明書を郵送した。その説明書で、効果はまだ不明なこと、無作為化して半分の人しかCTは受けられないこと、被曝や過剰診断などの不利益があることなどを説明した。

結果：329例に説明書を郵送し117例から返信があった。2例が不適格、1例が説明会参加不能で、残りの説明会参加114例中3例が研究に不参加となり、111例が研究参加した。

結論：研究参加応諾率は対象の1/3ときわめて高く、比較試験の実現可能性は高いと思われた。

キーワード：肺がん検診, 早期発見, 有効性評価, 胸部CT検診

はじめに

厚生省藤村班の研究により、現行検診（胸部X線+喀痰細胞診）を毎年受診することにより肺癌死亡リスクが有意に低下することが判明したが、一方でその効果が1年を超えては持続しないなどの限界も明らかとなった(1)。また、現行検診で効果を上げるには厳格な精度管理が必要で、そのため全国レベルでは肺癌による死亡率の減少は未だ十分に到達されていないのが現状である(2)。その点からも、現行検診を超えるパワーを持った検診方法の開発が必要とされている。低線量CTによる肺がん検診は小型末梢型肺癌の検出に大きな威力を発揮することから(3)、新しい肺がん検診として期待を集めているが、その死亡減少効果に関する評価はまだ確立していない(2)。

現在、本邦にて胸部CT検診の有効性評価のためのコホート研究が行われているが未だ結果は報告されていない。一方欧米では、すでにいくつかの無作為化比較試験が行われているが(4-6)、研究精度に問題がある可能性も指摘されており、結果に関しては楽観を許さないと考えられている。もし、欧米での無作為化比較試験で「CT検診は死亡率減少効果がない」という結果となった場合には、仮に本邦のコホート研究で「効果あり」となったとしても、CT検診の存続は危ういであろう。筆者らは、そのような状況になる前に本邦においても無作為化比較試験を遂行する必要があると以前から訴えており、本邦で実施可能な計画を提案した(7)。さらに2008年から厚労省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班(垣添班)において、より具体的な研究計画を立案・論文化するとともに(8)、2009年には金沢医科大学倫理委員会にて当該研究計画の実施が承認された。

当該研究計画は年間予算が2億円を超える大きなプロジェクトであるが、今回パイロット研究として、一部の市町(石川県羽咋市、岡山県里庄町)で先行して開始することになった。この論文では、石川県羽咋市での研究の実際の経過および参加応

¹⁾金沢医科大学医学部呼吸器外科学

石川県河北郡内灘町大学1-1

²⁾石川県成人病予防センター

³⁾岡山県健康づくり財団

平成23年1月25日受理

諾率等を紹介する。

研究計画策定まで

2008年に組織された垣添班のメンバーに筆者らの一人が選定され、胸部CT検診の無作為化比較試験計画を策定することになったため、肺がん検診の専門家、疫学者、数理統計学者などの協力を得て計画を作成した。詳細は別稿(8)に譲るが、概略を示すと、

1. 50-64歳の男女に対して、10年間の胸部CTが胸部X線に比べて40%の肺がん死亡減少効果があると見込み、妥当な応諾率、コンタミネーション(対照群に割付されたにもかかわらず他の医療機関などで胸部CTを受診してしまうこと)を設定すると、参加者は50000人が必要
2. 対照群では現行検診を10年間、研究群では喫煙者では低線量CT検診(+喀痰)を10回、非喫煙者では低線量CT検診は1, 3, 7年目の3回で残りは現行検診
3. X線とCTを比較する必要があるため対照群のX線受診率も高い必要があることから、それが見込める「ある年度の肺がん検診受診者」を対象とする
4. 検診費用は、同様の検査での健康保険収載の約90%とし、説明や事務的費用・追跡費用も含む。その結果、研究費用は15年で35億円超、年間2億円超となった
5. 同時に「CT測定による内臓脂肪と生活習慣病に関する大規模前向きコホート研究(採血・腹部内臓脂肪のCTによる測定などとその後の各種疾患発症との関連を探るコホート研究)」を策定し、胸部CT検診のRCTで「対照群」となった人は参加することもできる、というオプションを提示する

この研究計画を金沢医科大学倫理委員会に提出し、2009年9月28日に承認された(受付番号No.91)。

パイロットスタディの計画とその目的

予算規模が大きい「戦略研究」などでの採用を期待したが実現には至らなかった。そこで、パイロットスタディとして、地元との話し合いが進んでいた石川県と岡山県の一部の市町で先行して開始することになった。

このパイロットスタディの初年度の目的は、①研究全体の流れにおける多様な書類・ツールを作成する、②研究の実際における問題点を明らかにして計画を改善する、③対象者の何割が研究に参加するかを把握する、の3点であった。次年度以降では、④次年度以降のコンプライアンスとコンタミネーションがどの程度かを把握する、⑤精密検査結果を把握し、その適切性を評価すると共に精密検査システムの整備を行う、⑥検診受診により惹起される参加者の「不安感」の変化を検討する、などの目的も設定している。

参加自治体の選定

石川県では、2009年春に県内全市町村に対して、胸部CT検

診の無作為化比較試験計画への参加希望に関するアンケートを行った。その際に希望のあった4市町村のうち「羽咋市」を第1候補として、市に対して研究計画を説明した結果、羽咋市はこの研究および内臓脂肪コホート研究に参加することになった。

検診日・場所の決定と共に、本年の肺がん検診終了直後に対象者の選定を行い(社会保険加入者は市町村で十分情報を把握していないため除外)、郵送で参加を募り、希望者に対して改めて受診の日時を通知する、などの段取りを決定し、以下のような書類・ツールの作成を行った。

必要な書類・ツールの作成

1. 説明会用に約17分間のインタビュー形式の説明ビデオを作成した。CT肺がん検診の効果は未確定であること・ランダムイズ・不利益・途中で研究中止となることもあること・などに関しても十分に説明した。
2. 説明用文書の作成を行った(図1)。「事前の郵送」「説明会での資料」の両用に使用できるような形式で、かつ「説明・同意文書」の内容を盛り込んだものにした。
3. 日時・場所等を見やすくした「研究参加勧奨チラシ」を作成した。
4. 仮参加申込書を作成した(図2)。「目的」「方法(ランダムイズ)」「追跡調査」などの11項目を理解していること、適格性、および参加希望時間を確認できる書式とした。改訂版では事前のランダムイズが可能なように喫煙歴を追加した。
5. 研究参加同意書兼問診票を作成した。仮参加申込書の内容に加え、追跡調査用の個人情報、住民検診以外の検診受診、がん罹患などの情報を追加した。
6. 個人情報、問診票の内容、検診結果などを一元管理できるデータベースを作成した。
7. 羽咋市の封筒と羽咋市健康福祉課課長名での添え書きを用意してもらった。
8. 検診受診者の意識調査および不安度調査の目的で、「健康関連QOL尺度SF8の8項目」「HADS日本語版14項目のうち5, 7, 9, 14の4項目」「CT検診に関する知識とイメージを問う3項目(我々が作成)」のアンケートを作成した。
9. 説明文書および説明会での説明内容の理解度調査のアンケートを作成した。
10. 説明会当日の流れを説明したチラシを作成した。
11. 当日不参加を決定した人のために不参加理由書を作成した。

実際のリクルート業務の流れ

1. 本年の肺がん検診受診者のうち、2011年4月1日現在で50-64歳の男女で国民健康保険加入者のリストを作成した。
2. その全員に対して、①市からの添え書き、②研究参加勧奨チラシ、③胸部CTによる肺がん検診の無作為化比較試験の説明書、④仮参加申込書、⑤返信用封筒、を、⑥羽咋市の封筒に入れて郵送した。

厚生労働省垣添班胸部CT検診小班（小班長：金沢医科大学教授 佐川元保）

肺がん検診研究プロジェクトの説明書

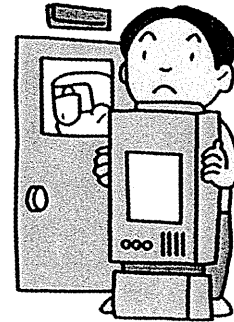
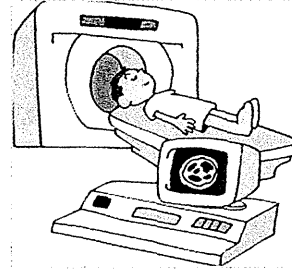
研究名：低線量CTによる肺がん検診の精度および
死亡減少効果評価のための個人単位ランダム化比較試験

今なら無料で精密な検診が受けられます

なぜ、このような検診の研究が企画されたのですか？

肺がんによる死亡は増加しており、その対策は国家的にも重要です。現在日本で行われている胸部X線検査と喀痰細胞診検査は肺がんによる死亡を減らす効果があることがわかっておりますが万能ではなく、検診を受けても肺がんで亡くなる患者さんもいるのが実情です。

最近、胸部のCT検査（コンピューター断層撮影）を肺がん検診に用いる方法が一部で行われ始めました。その結果、多くの早期がんが見つかるようになったのですが、一方で、本来ならば治療する必要のないような病変も手術してしまったりする例があるのではないかと、ということも危惧されており、CT検診とX線検診のどちらがより有益であるかはわかっていません。CT検診とX線検診を比べるために厚生労働省の研究班でこの研究が計画されました。全国で行う計画を立てましたが、先駆けとして全国で2つの市町が選ばれ、その一つが羽咋市です。

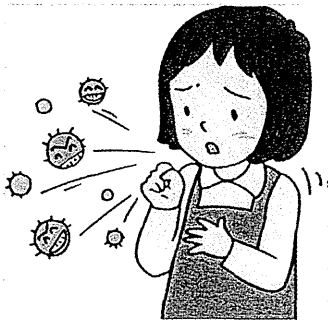


どのように行われるのですか？

CT検診は小さなものも見つかるかわり余計なものもみつけるかもしれず、X線検診より良いのかは現在のところ不明です。そのため、どちらかが「損」だの「得」だのということはありません。この研究では「CTとX線のどちらの検査法でも良い」と言っていただけの方を集め、コンピューターで公平に分け、半分の方にCT、もう半分の方にX線検診を行っていただきます。

X線とCTのどちらの検査も、肺がんを数多く診断・治療している私たち専門医が、検査したフィルムを責任をもって診断します。

タバコをたくさん吸っていた方の場合、早期がんを見つけるためには痰の検査も必要ですので、X線とCTのどちらの検査になっても、痰の検査も行います。



来年以降はどうなるのですか？

1-2年では効果が不十分ですので、この研究は10年間行う予定です。X線の方はX線を1年に1回、計10回受けることになります。一方、CTの方はタバコを吸っていたかどうかで回数が変わります。タバコを吸っていた方はCTを年に1回10年間ですが、タバコをあまり吸っていなかった方は10年間にCTを3回、X線を7回予定しています。この理由は、タバコを吸っていなかった方は3回程度で十分だろうと考えられているからです。逆にいえばタバコを吸っていた方はそれでは不十分だと考えられているのです。その点からも、なるべく早く禁煙することをお勧めします。

図1a, 1b, 1c. 低線量CTによる肺がん検診の無作為化比較試験の説明書（原本はカラー）

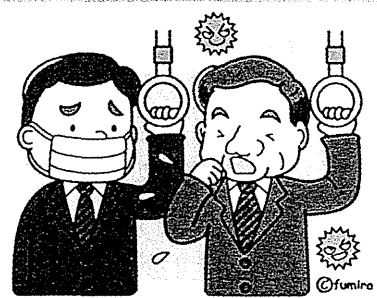
実際に参加するにはどうしたら良いのですか？

この研究に参加するには、この説明書を良く読んでいただき、内容を理解して参加しようと思われたら、同封の「参加（仮）申込書」に必要事項を書いていただき、10月に行われる3回の説明会のうち出席希望の日と午前か午後かを丸で囲んで、返信用封筒でご返送ください。

事務局であなたが参加可能であることを確認できましたら、参加決定日を記載した「参加（仮）確認書」を郵送いたします。その参加決定日に会場に来ていただいて、その場でビデオによる説明、および口頭による説明を聞いていただき、納得されたら正式に参加となります。

その後、CT検診の方とX線検診の方にわかれることとなりますが、初年度は今年度の分のX線検診をつい先頃受診していますので、X線をもう一度撮ることはしませんので、それで終了です。ただし、「腹部内臓脂肪CT検査+採血検査」をオプションとして無料で受けることもできますので、御希望の方は申し出てください。CT群の方は、そのまま胸部CTを撮影していただくこととなります。結果は後日お知らせします。

来年度以降も、CT群の方もX線群の方も、通常の検診よりもさらに慎重に診断しますので、通常の検診とは実施日を変えて羽咋市体育館で行う予定です。参加者の方にはあらかじめ通知いたします。その際には、通常は肺がん検診と同時にやっている特定検診なども同時に行えるように手配しておきます。



費用はかかるのですか？ 何年間行うのですか？

検診で行うX線検査、CT検査、痰の検査は、いずれも事務局が負担しますので、皆さんの負担はなく、無料になります。ただし、検診で異常が見つかった医療機関で精密検査を行う場合には、通常の保険診療として通常の窓口負担が生じます。

この研究は10年間行う予定ですが、国の予算で動いているため、事業仕分けなどで予算がおりなくなれば途中で中断する可能性もあります。

CT検診で予想される利益と不利益には何がありますか？ 検診で必ずがんが早期に見つかるのですか？

胸部CT検診を受けた方の予想される利益としては、肺がんによる死亡をX線よりもさらに減らすことができるかもしれない、ということが挙げられます。一方、不利益としては、第一に放射線被曝の問題が挙げられますが、今回対象の年齢の方ではそれほど問題ありません。その他の不利益としては、治療の不要な良性病変のために精密検査や手術が必要になる可能性があります。また、がんであっても非常に増大速度が遅く天寿を全うできるようなものを手術してしまう可能性もあります。あまり小さなものまで精密検査を行うと受診する方の不利益になるため、この研究では日本CT検診学会の基準に従って「要精密検査」とするように規定しています。また、CTとX線のどちらの場合でも、精密検査や治療を行っている中で医療上のトラブル・合併症に巻き込まれる可能性は0にはできませんので、そのような可能性はあります。また、非常に小さながん、急速に増大するがん、見えにくい場所にあるがんは、検診では見つけられないことがあります。

説明会および検診の日時：

平成22年 10月8日(金)

10月15日(金)

10月24日(日)

いずれも受付は9—16時

場所：羽咋市役所横体育館

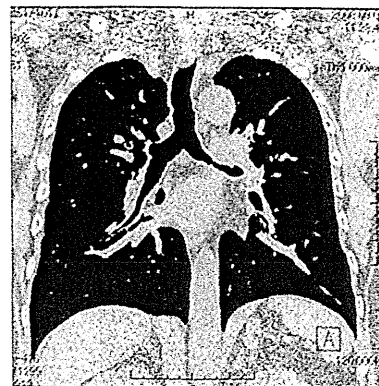


図1b.

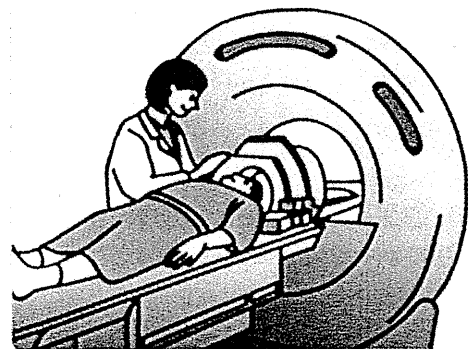
参加するときの条件はありますか？

この研究に参加するためには、いくつかの条件があります。

1. 本年の10月に3回ほど説明会を開きますので、そのいずれかの日程に出席のうえ説明を直接聞いていただき、参加の意思を確認する必要がありますので、どの日程にも出席できない人は参加できません。
2. 検診に10年間参加できそうな方（参加する意思があれば確証は不要）で、左下の「健康状態や病気に関する調査」に承諾していただける方のみ参加できます。
3. 以下の方は参加できません。
 - ① いままで御自身が肺がんにかかったことがある人
 - ② 現在、肺がん疑いで医療機関で検査やフォローをしている人
 - ③ 過去10年以内に「CTによる肺がん検診」を受診した人
 - ④ 過去5年以内に、いずれかの「がん」にかかった人
 - ⑤ 重篤な病気（重い心臓病、重い腎臓病など）にかかっている人

健康状態や病気に関する調査

この研究に参加される場合には、CTの方もX線の方も、後日あなたの健康状態や病気に関する調査を行わせていただく予定です。調査の方法は、ご本人あるいはご家族への手紙あるいは電話などによる問い合わせ、およびあなたが通院・入院される医療機関への調査ということになります。そのご承諾を得ることが、この研究への参加上必要ですのでご承諾をお願いします。



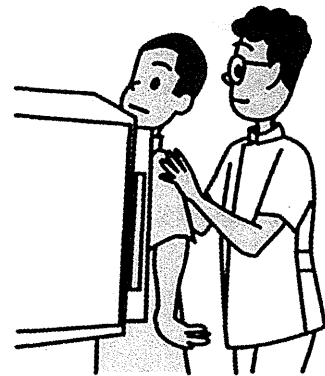
説明会および検診の日時：

平成22年 10月8日(金)
10月15日(金)
10月24日(日)
いずれも受付は9—16時
場所：羽咋市役所横体育館



腹部内臓脂肪CT検査について

最近メタボリック症候群が話題にのぼっています。X線検査の群の方は、この研究と並行して行う「採血+腹部CTによる内臓脂肪と健康との関係を長期間観察する研究」に無料で参加することもできます。その研究では「採血」「生活習慣調査」「腹部CTによる内臓脂肪検査」を一度だけ行いますので、御希望の方は、お申し出ください。希望しない方は参加しなくて結構です。胸部CTの群の方は、予算の関係もあり両方のCTは受けられないので、その研究に参加することはできません。



参加御希望の方は、参加(仮)申込書に必要事項を記入して、参加(仮)申込書のみを返信用封筒に入れ、9月18日必着でご返送ください。

厚生労働省垣添班 胸部CT検診小班（小班長：金沢医科大学教授 佐川元保）

事務局・問合せ先 金沢医科大学 呼吸器外科 佐川元保 電話&FAX 076-286-1207
Email: sagawam@kanazawa-med.ac.jp

参加（仮）申込書 (本申込書は、10月の説明会の時に書いていただきます)

研究名：低線量CTによる肺がん検診の精度および死亡減少効果評価のための個人単位ランダム化比較試験

参加するためには、説明書に載っている以下の記載に関して理解していただく必要があります。理解された場合には、右端の「理解した」の前の四角に☑を入れてください。

- | | | |
|---------------------------------|--------------------------|------|
| この研究はCT検診とX線検診とを比較するために行います | <input type="checkbox"/> | 理解した |
| 研究は10年間の予定ですが継続できないこともあり得ます | <input type="checkbox"/> | 理解した |
| 抽選でCTとX線に約半分ずつふり分けられます | <input type="checkbox"/> | 理解した |
| タバコを吸ってるかどうかで検査の内容が変わります | <input type="checkbox"/> | 理解した |
| CT検診では結果的に不要な検査や手術が行われる可能性があります | <input type="checkbox"/> | 理解した |
| 精密検査や治療の際に合併症に巻き込まれる可能性はあります | <input type="checkbox"/> | 理解した |
| 検診の費用は事務局負担、精密検査は保険診療で行われます | <input type="checkbox"/> | 理解した |
| 私（参加者）の病気などの調査が行われることを承諾します | <input type="checkbox"/> | 理解した |

事前調査（当てはまる方を丸で囲んでください。該当者は空欄を埋めてください）

- 現在通院中の医療機関がありますか？（あり、なし）
ある場合には、その医療機関名（ ）病名（ ）
- 現在入院中または入所中ですか？（はい、いいえ）
はい、の人は、その医療機関・施設名（ ）病名（ ）
- 過去10年間に入院したことがありますか？（はい、いいえ）
はい、の人は、その医療機関・施設名（ ）病名（ ）
- いままで御自身が肺がんにかかったことがありますか？（はい、いいえ）
- 現在肺がん疑いで医療機関で検査やフォロー中ですか？（はい、いいえ）
- 過去10年以内に「CTによる肺がん検診」を受けましたか？（はい、いいえ）
- 過去5年以内にどこかの「がん」にかかりましたか？（はい、いいえ）
- 現在重い病気（心臓病・透析中など）にかかっていますか？（はい、いいえ）

私は、上記を納得して、このプロジェクトに参加しますので、この書面で申込みます。

氏名 _____ 住所 _____

第1希望(丸で囲む) 10/8(金)午前、10/8(金)午後、10/15(金)午前、10/15(金)午後、10/24(日)午前、10/24(日)午後

第2希望(丸で囲む) 10/8(金)午前、10/8(金)午後、10/15(金)午前、10/15(金)午後、10/24(日)午前、10/24(日)午後

第3希望(丸で囲む) 10/8(金)午前、10/8(金)午後、10/15(金)午前、10/15(金)午後、10/24(日)午前、10/24(日)午後

図2. 低線量CTによる肺がん検診の無作為化比較試験の仮参加申込書

3. 説明会参加希望者に対して、3日間で9回（午前2回、午後1回）の説明会を行った。挨拶3分、ビデオ17分、口頭での説明25分、その後、登録という流れとした。説明会当日の配布書類は、①説明会の流れを説明したチラシ、②胸部CTによる肺がん検診の無作為化比較試験の説明書（郵送したものと同一）、③その研究の同意書および問診票、④腹部内臓脂肪コホート研究の説明書（こちらの研究の同意書と問診票は、X線群に振り分けられた後で内臓脂肪コホート研究参加の意思を確認してから配布）、⑤検診受診者の意識調査および不安度調査、⑥説明内容の理解度調査、である。
4. 必要書類（上記3の③と⑤）への記載を終えた順に、①記載内容チェック、②登録とランダムイズ、③検査の説明、④胸部CT群は撮影票記入後に胸部CT検査、内臓脂肪コホート希望者は問診票記入・身体計測・血圧測定・採血・腹部内臓脂肪CTの順にまわる、⑤高危険群は喀痰細胞診の容器を渡される、⑥必要書類を提出し、次年度の検査予定を書いたチラシを渡され帰宅、という流れで行った。
5. 説明会には参加したが、不適格あるいは意思により研究へ不参加となった場合には、上記3の⑤⑥および、別に用意した「不参加理由書」で理由を選択または記載してもらってから帰宅、という流れとした。

研究への参加応諾率

329通郵送し、117通（35.6%）の返信があった。うち1例が重篤な心疾患で、別の1例がCTによる肺がん検診の10年以内の受診歴があり不適格となった。残りの115例に対し、説明会参加日時の割り振りを行い、その通知を郵送した。その結果、数名の変更希望があったほか、1名がどの日程でも参加不能なため研究参加を断念した。残りの114名（34.7%）が説明会参加予定となった。

説明会に参加した114名中、1名が仮参加申込以降にCTによる肺がん検診を受診したため不適格、1名が10年間の研究参加に難色を示し希望せず、1名がCT検診の不利益の可能性のため希望せず、計3名が不参加となり、残りの111名（郵送した対象全体の33.7%、返信された117例中の94.9%）が研究参加となった。

考 察

このパイロットスタディの初年度の目的は、①研究全体の流れにおける多種の書類・ツールを作成する、②研究の実際における問題点を明らかにして計画を改善する、③対象者の何割が研究に参加するかを把握する、の3点であった。

必要な書類・ツールについては、研究の準備を進めて行きながら必要に応じて多種のチラシ、説明書、添え書き、データベースファイル、問診票などを作成した。今回のパイロットスタディは小規模ではあるが、大規模に進める場合にも充分対応できる基礎的な資料を作成し得たと思われる。同様に、種々の状況で発生した問題にその場で対応し、その後の研究計画の変更に生かすことができた。

研究参加応諾率は対象の1/3に達し、この種の検診の研究への応諾率としては、大変高かった。その理由としては、第1に「本年度の肺がん検診受診者」を対象としたため、健康意識が高いのみならず肺がん検診への興味が高い集団に対してリクルートを行ったことが挙げられる。第2には羽咋市が日頃からがん検診への意識が比較的高い自治体であったため、十分な協力が得られたことが影響していた可能性がある。第3に、かつて「がん検診の無作為化比較試験は日本になじまない」と言われていた時代があったが、今や多くの住民は無作為化に関して拒否感を持たないようになったことが考えられる。最後に、胸部X線群に「内臓脂肪研究へ参加可能」という条件を付けたことが影響した可能性がある。

説明会参加者の約95%が研究参加に至った。このことは、説明会参加者のほとんどが適格症例であり、かつ説明会で詳しい説明を聞いた後も参加の意思が変化していないという点で、今回使用した勧誘の手紙は「適格症例の絞り込み」「ランダムイズなども含めた研究計画の説明」の両面において有効に機能していると思われる。

今後、CT所見の読影・精密検査・治療・追跡、と研究を進めていく予定であるが、CT検診での初回受診者の要精査率は通常5-10%程度、肺癌発見率は1%以下と考えると、今回のパイロットスタディでは要精査以降の症例数はきわめて少数になると考えられ、パイロットスタディでできることの限界もある。一方で、今回の研究により、約1/3という高い研究参加応諾率が得られたことは、他の地区でも同様なリクルート方法を取れば、相当高い応諾率が得られることが期待される。2010年11月に米国NCIのホームページでNational Lung Screening Trialの結果概要に関する速報がなされ（<http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/NLSTresultsRelease>：2010年11月6日アクセス）、胸部CT検診による死亡減少効果を認めたとの報告がなされたが詳細は未だ不明であり、また、非喫煙者に対する効果も不明である。その点で、わが国における胸部CT検診の効果に関する評価研究を今後実行していく必要性は全く変わっておらず、十分な予算措置が講じられることが待たれる。

この研究の事務作業に御援助いただいた山本和子氏、検診実務で御援助いただいた向瀬芳野氏、和田正美氏に深謝いたします。この研究は、がん研究開発費「がん検診の評価とあり方に関する研究」班（主任研究者：垣添忠生）の胸部CT検診小班（佐川元保（小班長）、祖父江友孝、西井研治、江口研二、中山富雄、林朝茂、小林健、佐藤俊哉、佐藤雅美、細井牧、濱島ちさと、斎藤博、鈴木隆一郎、三澤潤、柿沼龍太郎、田中良）で研究計画を作成し、同研究班の活動の一部として実施された。

文 献

1. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H et al: The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: 4 case-control studies in Japan. Lung Cancer 2003; 41: 29-36.
2. 厚生労働省「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班：有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン。厚生労働省、2006。

3. Sone S, Takashima S, Li F et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; **351**: 1242-5.
4. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM et al: Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; **47**: 9-15.
5. Xu DM, Gietema H, de Koning H et al: Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; **54**: 177-84.
6. Infante M, Lutman FR, Cavuto S et al: Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; **59**: 355-63.
7. 佐川元保, 杉田 真, 佐久間勉: 胸部CT検診による肺がん検診の有効性評価に関する無作為化比較試験. *胸部CT検診* 2002; **9**: 82-7.
8. 佐川元保, 祖父江友孝, 江口研二ほか: 肺がんCT検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画. *CT検診* 2009; **16**: 102-7.

Recruitment for “A pilot study of randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lung cancer screening by thoracic CT”

Motoyasu Sagawa¹⁾, Makoto Tanaka¹⁾, Satoru Mizukami²⁾, Kozo Nishida²⁾,
Kenji Nishii³⁾, Katsuo Usuda¹⁾, Hirokazu Aikawa¹⁾, Yuichiro Machida¹⁾,
Masakatsu Ueno¹⁾, Tsutomu Sakuma¹⁾

¹⁾*Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan,*

²⁾*Ishikawa Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases,*

³⁾*Okayama Institute of Health and Prevention*

Objective: To evaluate the efficacy of lung cancer screening by thoracic computed tomography (CT), a randomized controlled trial was planned in Japan. The randomized trial was designed as follows: 1) participants were randomly assigned into 2 groups, CT group and XP group; 2) XP group would receive 10 times of lung cancer screening by chest x-ray annually for 10 years; 3) smokers in CT group would receive 10 times of lung cancer screening by thoracic CT annually for 10 years; 4) non-smokers in CT group would receive 3 times of lung cancer screening by thoracic CT and 7 times of chest x-ray during 10 years. A pilot study was performed to evaluate the feasibility of the trial.

Methods: A letter for recruitment to participate in the above

trial was mailed to the citizens in Haku City, who were 50-64 years old and underwent regular lung cancer screening using chest x-ray this year. In the letter we explained that 1) the efficacy of lung cancer screening by thoracic CT had not been proved yet; 2) only half of the participants could undergo thoracic CT screening; 3) thoracic CT screening might cause unfavorable consequences like radiation exposure, false-positives or overdiagnosis.

Results: Of 329 persons who received the letter of recruitment, 117 replied. After meeting with us for detailed explanation, 111 persons participated in the above randomized trial.

Conclusion: The compliance of recruitment is high (approximately one third) and the above trial may be feasible.

Key Words: lung cancer screening, early detection, efficacy, thoracic CT screening

多地域での低線量CT肺がん検診における 判定結果の一致性の検討

小林 健^{*1}、松永哲夫^{*2}、池田一浩^{*2}、木部佳紀^{*2}、樋浦 徹^{*3}
 田中洋史^{*3}、小林弘明^{*4}、鐘撞一郎^{*5}、阿久津敏恵^{*6}、遠藤千顕^{*7}
 竹田芳弘^{*8}、柴山卓夫^{*9}、西井研治^{*9}、江口研二^{*10}、佐川元保^{*11}

【目的】 低線量CT肺がん検診 (LSCT) のCT読影に対してどの地域でも普遍的な判定ができるかどうか評価した報告はない。同一プロトコールで行われた多地域でのLSCTにおける読影判定に地域差や読影者間の格差があるかどうか検討した。

【方法】 低線量CTによる肺がん検診の精度および死亡減少効果評価のための個人単位ランダム化比較試験 (JECS study) を実施した宮城県、新潟県、石川県、岡山県、鹿児島県での判定結果を比較した。また、小型結節影について、25所見を抽出し各地域の読影医にその所見を再判定してもらい読影者間の一致率を検討した。

【結果】 「B判定」「C判定」「E判定」の割合に差がみられた。CT所見の取り方にも地域格差が認められた。小型結節影の一致率では80%以上の一致率が56%であり判定にバラツキがみられた。

【結語】 多地域で行うLSCTの判定の一致率を上げるには、各読影医の目あわせとして各判定の症例集の活用が重要であろうと思われた。

キーワード： 低線量CT肺癌検診、判定基準、小型結節、地域間格差
 J Thorac CT Screen 2013; 20: XX-YY

はじめに

2011年に米国NCIから喫煙者に対する低線量CT肺がん検診 (LSCT) にて肺癌死亡が20%減少するという無作為比較試験 (NLST) の結果が報告^[1]されて以来、LSCTに関する研究が全世界で広がっている。LSCTを世界で初めて報告した日本では、非喫煙者でもLSCTにて肺癌死亡減少効果があるのではないかと仮定した「非喫煙者に対する低線量CT肺がん検診の無作為比較試験 (JECS study)」^[2]を厚生労働省の班研究として2011年から開始している。

低線量CT肺がん検診 (LSCT) において、小型結節をはじめ肺内に多数の異常所見が認められることが報告されている^[3]。これらの異常所見をどのように扱うかについては、肺癌取り扱い規約第7版の中で、「低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解2003 (合同委員会原案)」^[4]が記載されており、その判定法が広く採用されている。

JECS研究においても低線量胸部CT検査の読影方法として、「CT読影の判定基準や指導区分は「低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解2003」に準じた所見の判定基準とする」と記載されており、この判定基準に則って読影を行うように要望している。

*1 石川県立中央病院放射線診断科
 (〒920-8530 石川県金沢市鞍月東2-1)
 e-mail: kobaken@ipch.jp

*2 石川県予防医学協会

*3 新潟県立がんセンター新潟病院

*4 福井県立済生会病院

*5 鹿児島厚生連病院

*6 栃木県保健衛生事業団

*7 東北大学病院

*8 岡山大学医学部

*9 岡山県健康づくり財団附属病院

*10 帝京大学病院

*11 金沢医科大学病院

しかし、実際のLSCT検診の読影では個々の所見において、「E」や「D」判定にすべきか、精検不要な「C」判定にすべきか、迷うことが多い。特に判定基準が文章のみであると、どのようにその文章を解釈するかで判定基準に影響がでることが予想される。

今回我々は、JECS studyにおいて5つの異なる地域のLSCT判定結果と施行されたすべてのCT画像を得る機会を得た。そこで、異なる地域でどのような判定基準割合になっているかを調べ、また、判定が紛らわしいと想定される結節影を抽出し、各地域のLSCT読影医やCTスクリーナーに再読影を行ってもらい所見の一致率を検討して、LSCT判定基準の普遍性の評価と問題点の有無、その解決方法を検討したので報告する。

対象と方法

対象は2011年にJECS研究が施行された宮城県、新潟県、石川県、岡山県、鹿児島県のLSCT 225例の判定結果と撮影されたCT画像である。各地域の受診者数は30～55例である(Table 1)。

LSCTに用いられたCTはいずれもMDCTで再構成スライス厚は2～5mm、CTDIvol3 mGy未満の低線量で行われていた。

JECS研究ではLSCTのCT読影の判定基準や指導区分については以下のごとく規定した。

判定および判定に対応する指導区分は、プロトコル内で以下のように規定した。判定および判定に対応する指導区分は「低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解2003(合同委員会原案)」に準じた方法を原則とする。「低線量CTによる肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方(第3版)」など、日本CT検診学会などで標準的方法が改訂された場合には、随時それらを採用入れて実施する。2回目以降の撮影で異常所見がある場合は、過去の画像と比較のうえ、最終判定とする。「要精検」すなわち「スクリーニング陽性」の定義はE1およびE2のみとする。したがって、D2と指導されたために精密検査に行っても肺癌が見つかったとしても、それはスクリーニング陰性例から見つかったものとなる。プロトコル上、低線量胸部CT検査は1年目と6年目に行われるので、ほぼ初回受診者に近い状況となる。しかしながら、要精検率が高いことは検診の不利益になるので、要精検率は可及的に10%以下、可能であれば5%以下を目指す。原則として5mm未満の陰影は要精検とはしない。

まず、これら5地域のLSCTの判定結果をTable 1のA、B、C、D1-4、E1-2の判定割合として地域間格差の有無を比較した。

ついで、検出されたCT所見の頻度の地域間格差の有無を比較した。

最後に、各読影医に小型肺結節ないし結節状の陰影を呈し、各地域で「C」判定ないし「D」または「E1」判定となった25症例の所見を含むCT画像(6～9スライス断面)をJPEG画像で提示し、JECS studyに参加している全読影医12名およびCTスクリーナー2名に所見判定を行ってもらい、結節に対する判定一致率を解析した。この際、「C」判定については以下の解説を記載し注意を促した。

「C判定」とする結節の条件は

Table 1 参加地域のCT検診受診者

地域	A	B	C	D	E
参加人数(人)	54	34	53	30	55
女性(人)	42	26	45	23	46
男性(人)	12	8	8	7	9
平均年齢(歳)	60	60	58	60	59

- ① 5mm未満の結節影(平均)
- ② 50%以上の石灰化をもつ結節影
- ③ 結節ではなく明らかな陳旧性変化
- ④ 典型的な肺内リンパ節

なお、実験をJPEG画像で行ったため、各読影医による結節の大きさ測定はできなかった。

結果

1) LSCT判定の地域間格差の有無

全体では「B判定」が19.6%、「C判定」が69.3%、「D2判定」が2.2%、「D4判定」が1.8%、「E1判定」が7.1%、「E2判定」が0.4%であった(Table 2)。

B判定は0~41.2%、SD=15.6%、C判定が38.2~96.2%、SD = 21.4%と地域間格差が大きかった。精検不要の「B+C」で評価すると79.4~96.2%、SD 6.0%となり地域間格差は減少した。肺癌を疑う「E」判定は3.3~11.8%とこれも地域差を認め、10%を超える地域が2つ認められた。

2) CT所見の地域間格差の有無

結節影が3.3~43.4%、SD 19.2%、明らかな陳旧性変化が2.9~81.1%、SD 30.0%、肺尖で線状陰影、石灰化のある結節影が0~37.7%、SD 17.0%と格差が大きい所見であった(Table 3)。また、「C判定」として肺門部リンパ節腫脹を47.2%に指摘している地域も認

Table 2 各地域のLSCT判定割合 (%)

判定\地域	A	B	C	D	E
B	0.0	41.2	13.2	23.3	29.1
C	96.2	38.2	75.5	66.7	58.2
D1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
D2	0.0	5.9	0.0	3.3	3.6
D3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
D4	0.0	2.9	0.0	3.3	3.6
E1	3.8	11.8	11.3	3.3	5.5
E2	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0

Table 3 各地域でチェックされたCT所見

CT所見	A	B	C	D	E	全体
結節影	14	17	23	1	25	80
浸潤影	0	2	0	1	0	3
明らかな陳旧性病変	43	1	19	18	17	98
リンパ節	25	0	0	0	0	25
肺尖で線状陰影、石灰化のある結節影	0	0	20	0	1	21
炎症を伴わない肺底部での線維化陰影、気管支拡張症の状態	0	0	1	0	0	1
50%以上に明らかな石灰化陰影	0	0	2	0	0	2
ブラ・肺気腫	2	0	2	1	0	5
明らかな先天性の変化と考えられる状態	0	0	0	0	0	0
循環器：冠動脈石灰化	6	0	0	0	0	6
肺以外の腫瘍や異常	7	1	0	6	2	16

めた。

3) 小型結節影ないし結節状陰影の再読影による一致率の検討

25結節のうち、判定の一致率が100%は5例(20%)(Fig. 1、2)、90~99%は5例(20%)(Fig. 3、4)、80~89%は4例(16%)であった。80%以上の一致率を呈したものは14例(56%)であった。その内訳はTable 4のごとくであり、C判定が10例、E判定が4例であった。他の11例では読影者によるばらつきが大きかった(Fig. 5)。

考 察

JECS研究に参加した地域や担当者は胸部単純写真と喀痰細胞診による肺がん検診を熟知しており、LSCTについても高い関心を持つ地域である。これらの地域で行われたにもかかわらず、「B判定」と「C判定」で地域による格差が認められた。これは「B判定」も「C判定」もいずれも精検不要(検診陰性)という範疇であり、その差を厳密に検討されてこなかったことによると思われる。肺がん検診では胸部単純写真の判定でも同様な地域間格差があるが、LSCTのように、まだ新しく、より多くの所見が発見される検診ではこの格差がより大きくなったのであろう。この地域差を解消するには、検診読影における「B判定」=「正常」とは何かという定義を明確にする必要がある。たとえば、「B判定」が0%であった地域では、肺門部リンパ節や縦隔リンパ節が目についたものはすべて「C判定」としていたが、他の4地域ではこの部位に異常所見をつけてはいなかった。すなわち、どの所見から異常と感じるかに読影医間のばらつきがあることがこのことから伺える。厳密な基準の作成には多くの読影者のコンセンサスづくりが必要であろう。

「E判定」割合も地域差があったが、これは母数が30~55例と少ないため、1~2例の「E判定」の有無が割合として大きな差になっていることがひとつの原因と考えられる。しかし、小型結節のLSCT再読影による所見一致率は決して高くはないことから、読影医の判断基準をある程度均一にしておかないと今後も「E判定」の頻度に地域間格差が持続する心配がある。従来から小型肺癌のLSCT所見に関しては国立がん研究センターのがん対策情報センターから教育的なトレーニングソフト^[5]の提供などがなされており、各種関連学会や講演会、研修会でもしばしば取り上げられている。しかし、有所見正常と判定される「C判定」については、図譜として読影者に提供されたものはない。これは、稀な肺癌所見のLSCT画像や早い時期の肺癌所見が、5mm以下であったり、炎症瘢痕と区別がつきにくいものがあるため、絶対精査が不要なLSCT所見とすると図譜で示しにくいことが原因となっていると思われる。LSCTは健常者を対象とした画像を利用した検診である以上、肺癌患者を100%拾い上げすることは困難である。もし、拾い上げの基準を下げると要精検率が上昇し、検診そのものの有用性が低下すると考えられる。地域内の合同判定委員会などで読影医が一堂に会して判定に問題が生じた症例について目合わせをする方法は、判定格差の是正にきわめて有効である。しかし、JECS研究のように全国で行われる検診の判定を目合わせで検討していくことは現実的には難しい。

この解決法としてJECS研究グループでは、「低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解2003(合同委員会原案)」に準じ、これに合致する「C判定」の症例集を作成し共有することを計画している。このなかには小型結節で各読影医の一致率が高かった「C判定」症例も使用する予定である。今後、「C判定集」の妥当性を評価することや、「C判定集」を用いることで判定格差が少なくなるかを検討していく予定である。

結 語

全国で広く開始されたJECS studyによるLSCTで「B判定」「C判定」「E判定」の割合や有所